Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Friedrich von Müller.

Die Wirkung des Synthalins auf die Zuckerkrankheit, gemessen am Blutzuckerspiegel

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

LOTHAR BLAU
Pforzheim.

München, im November 1938

Otto Boeck, München

Referent: Professor Friedrich von Müller

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung:
28. November 1938

Die Mitteilung von Frank, Nothmann und Wagner über ein neues insulinartig wirkendes Präparat war sowohl in praktischer, wie in theoretischer Hinsicht von großem Interesse. Der Ersatz der fortwährenden unangenehmen Injektionen durch per-orale Behandlung würde in der Praxis eine große Erleichterung und Verringerung der Infektionsgefahr bedeuten; für die Forschung bieten sich dadurch neue Anregungen, daß das Synthalin im Gegensatz zu dem in seiner Konstitution bis heute unaufgeklärten Insulin einen chemisch wohldefinierten Körper darstellt.

Frank, Nothmann und Wagner gingen von der Beobachtung aus, daß das Guanidin ($C \cdot NH(NH_2)_2$) eine blutzuckersenkende Wirkung besitzt. Das Guanidin selbst konnte keine therapeutische Verwendung finden, da es ein Krampfgift ist, und da die therapeutische Dosis die toxische weit überschreiten würde. Es bestand nun die Aufgabe, das Guanidin chemisch so zu verändern, daß seine Toxizität schwindet oder doch gegenüber der blutzuckersenkenden Wirkung völlig in den Hintergrund tritt. Bei dem von Kossel zuerst dargestellten Agmatin (Aminobutylenguanidin) ist die Toxizität eine wesentlich geringere. Es zeigte sich nun, daß durch weitere Methylierung des Moleküls die Toxizität immer mehr abnahm. So entstand das Dekamethylendiguanidin — Synthalin — ein Körper, der schon in ganz geringen Dosen im Tierversuch einen hypoglykämischen Symptomenkomplex auslöst. Bei Anwendung des Synthalins am diabetischen Menschen kamen Frank, Nothmann und Wagner zu dem Ergebnis, daß das Synthalin in leichten und mittelschweren Fällen einen fast vollwertigen Ersatz für das Insulin darstelle.

Dabei betonen Frank und seine Mitarbeiter besonders die Spät- und Nachwirkung des Synthalins. Nach ihren Angaben tritt die Wirkung des Synthalins erst im Verlauf einiger Stunden ein und klingt erst nach längerer Zeit, in manchen Fällen erst nach 48 Stunden wieder ab. Die Nachwirkung ist von größter praktischer Bedeutung, da sie einerseits bei richtig geleiteter Therapie die Erreichung einer kumulativen Wirkung ermöglicht, andererseits ein periodisches Aussetzen der Synthalinmedikation gestattet.

Die Nachprüfung der Angaben von Frank, Nothmann und Wagner wurden sofort an verschiedenen Stellen in Angriff genommen.

Klemperer konnte bei leichten und mittelschweren Fällen 30—50 g Harnzucker pro Tag durch Synthalin zum Verschwinden bringen. In manchen Fällen konnte er eine Erniedrigung des Blutzuckers feststellen, er beobachtete jedoch auch ein Steigen des Blutzuckers bei sinkendem Harnzucker.

Richter fand keine wesentliche Beeinflussung des Blutzuckers. Er sah gute Erfolge bei leichten Fällen.

Hirsch-Mamroth und Perlmann sahen gute Erfolge bei leichten Fällen, jedoch keine regelmäßige und einwandfreie Beeinflussung des Blutzuckers. In einigen schweren insulinvorbehandelten Fällen scheiterte die direkte Umstellung auf Synthalin, dagegen war die kombinierte Synthalin-Insulinbehandlung erfolgreich.

Grafe empfiehlt das Synthalin für leichte und mittelschwere Fälle.

Strauß stellte im Verlauf der Synthalinbehandlung fast stets eine Abnahme des Blutzuckers fest.

Petschacher, W. Voit, Johannes Müller, Curschmann beobachteten einwandfreie Erfolge des Synthalins. Curschmann fand bei 9 von 13 Fällen eine erhebliche Senkung des Blutzuckers, allerdings nicht zur Norm.

Für die Behandlung des kindlichen Diabetes wurde das Synthalin in zwei Veröffentlichungen abgelehnt.

Einecke sah ein völliges Versagen der reinen Synthalintherapie. Auch ein teilweiser Ersatz des Insulins durch Synthalin war unmöglich.

Priesel und Wagner fanden unter Synthalin eine Vermehrung der Glykosurie und manchmal ein Ansteigen des Blutzuckers.

Fischer konnte in mehreren Tagesblutzuckerkurven die Spät- und Nachwirkung des Synthalins bestätigen. In einem Fall bekam er im Verlauf der Synthalinbehandlung einen Abfall des Nüchternblutzuckers von 300 auf 175 mg %.

Jansen und Baur sahen in mehreren Fällen eine Senkung des Nüchternblutzuckers um 30—60 mg %. Sie betonen aber ausdrücklich, ebenso wie Umber, daß es ihnen nie gelang, im Verlauf der Synthalinbehandlung normale Blutzuckerwerte zu erreichen.

Weicksel konnte bei laufender Synthalinbehandlung häufig ein deutliches Sinken des Blutzuckers beobachten. Versager der Synthalintherapie sah er besonders bei insulinvorbehandelten Fällen.

Morawitz betont die Dissoziation der Blutzucker- und Harnzuckerkurven. Während es in den meisten leichten und mittelschweren Fällen gelang, den Harnzucker zum Verschwinden zu bringen, fehlte meist eine entsprechende Beeinflussung des Blutzuckers.

Reinwein gelang es bei leichten und mittelschweren Fällen 30—40 g Harnzucker pro Tag durch Synthalin zum Verschwinden zu bringen. Auch bei längerer Synthalinbehandlung fand er keine wesentliche Beeinflussung des Blutzuckers.

Grunke konnte die lang anhaltende Wirkung des Synthalins

bestätigen. In den meisten Fällen zeigte der Blutzucker eine Tendenz zum Sinken.

Mosler und Feuereisen sahen sehr gute Erfolge der kombinierten Insulin-Synthalintherapie.

Nissel und Wiesen wandten das Synthalin erfolgreich bei mehreren chirurgischen Fällen an. Dabei fanden sie einmal eine Blutzuckererniedrigung von 376 auf 200 mg %.

Abraham fand die Anwendung des Synthalins bei tuberkulösen Diabetikern erfolglos.

In fast allen Veröffentlichungen finden die Nebenwirkungen des Synthalins große Beachtung. So mußten z. B. Jansen und Baur wegen des Auftretens von Nebenerscheinungen häufig die Synthalintherapie abbrechen. Besonders bemerkenswert sind die Angaben von Umber, der bei einem Material von 200 Fällen in 47 % der Fälle wegen der Nebenerscheinungen die Synthalintherapie aufgeben mußte.

Die Nachprüfung der Angaben von Frank, Nothmann und Wagner hat somit zu keiner übereinstimmenden Bestätigung geführt. Die Meinungen der verschiedenen Autoren gehen soweit auseinander, daß es uns der Mühe wert schien, noch einmal eine Prüfung der Synthalinwirkung am Diabetiker vorzunehmen und dabei neben der täglichen Harnzuckermenge besonders den täglichen Stand des Nüchternblutzuckers zu verfolgen.

Durch die Angabe einer exakten Mikromethode zur Bestimmung des Blutzuckers hat Bang die Möglichkeit zu fortlaufenden Serienuntersuchungen eröffnet. Wir kennen nun sowohl die normale physiologische Schwankungsbreite der Nüchternwerte (60 bis 120 mg %) als auch die normale Steigerung des Blutzuckers nach bestimmter Nahrungsaufnahme. Wir wissen, daß die Zuckerkrankheit zwangsläufig mit Steigerung des Nüchternwertes und vermehrter Erhöhung des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme verbunden ist. Die Höhe des Nüchternblutzuckers gibt uns einen guten, vielleicht den besten Maßstab für die Schwere der Erkrankung, und wir haben gesehen, daß die Wirkung des Insulins in den allermeisten Fällen im Blutzucker zum Ausdruck kommt. Der Blutzucker eignet sich also sehr gut als Maßstab unserer therapeutischen Erfolge.

Die fortlaufende Bestimmung des Nüchternblutzuckers sollte uns demnach ein Bild von der antidiabetischen Wirkungskraft des Synthalins geben. Gleichzeitig waren wir dabei in der Lage, die von mehreren Autoren aufgeworfene Frage zu entscheiden, ob es sich vielleicht beim Synthalin um eine partielle Beeinflussung des Harnzuckers (Nierensperre) handle. Wenn diese Annahme zu Recht besteht, so müßte der Blutzucker einen dem Absinken des Harnzuckers entgegengesetzten Verlauf nach oben aufweisen, was tatsächlich einige Autoren gesehen haben wollen.

Bei unseren Untersuchungen haben wir auf die Anstellung von Kurzversuchen verzichtet. Wir wissen bereits, z. B. aus Untersuchungen von Baur, daß es im Kurzversuch gelingt, den Blutzuckerspiegel eines normalen Kaninchens durch Synthalin fast zum Verschwinden zu bringen. Die erforderlichen Dosen lösen gleichzeitig viel schwerere Vergiftungserscheinungen aus als die vom Insulin her bekannten hypoglykämischen Zustände. Wir können jedoch den Wert eines Antidiabetikums nicht danach beurteilen, ob es imstande ist, einen einmaligen hypoglykämisierenden Effekt zu erzielen. Von größerer Bedeutung ist die Frage, ob das Antidiabetikum in verträglichen Dosen auf längere Zeit hinaus den Nüchternblutzucker zu senken vermag.

Unsere Versuche wurden so durchgeführt, daß die Patienten nach Möglichkeit diätetisch auf eine gewisse Menge Harnzuckerausscheidung und ein möglichst gleichbleibendes Niveau des Blutzuckerspiegels eingestellt wurden. Bei den Patienten, die schon längere Zeit bei uns auf der Abteilung waren, machte diese Einstellung keine Schwierigkeiten. Bei den Zugängen jedoch war eine sorgfältige Einstellung nicht immer möglich, da diese Fälle oft ein sofortiges therapeutisches Eingreifen erforderten. Trotzdem glauben wir, daß man auch in diesen Fällen aus dem Verlauf der Blutzuckerkurven Schlüsse auf die Wirksamkeit des Synthalins ziehen kann.

Das zu den Versuchen erforderliche Synthalin wurde uns von der Firma K a h l b a u m in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Bei der Dosierung des Synthalins wurde im allgemeinen nach den von Frank angegebenen Schemata vorgegangen. Das Synthalin wurde nach Franks Vorschlag meist in täglichen Dosen von 2×20 bis 25 mg gegeben. Nach zwei Synthalintagen wurde meist eine eintägige Zwischenpause eingelegt. Diese Pausen wurden in seltenen Fällen erst nach drei Synthalintagen eingelegt, manchmal mußten sie wegen der Nebenerscheinungen verlängert werden.

Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers wurde täglich vorgenommen.

Die Blutzuckeruntersuchungen wurden nach der Mikromethode von H a g e d o r n und J e n s e n durchgeführt. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes:

Eine bestimmte Menge Blut wird durch Kochen mit Zinkhydroxyd und Filtrieren enteiweißt. Das Filtrat wird mit einer bestimmten Menge Kaliumferricyanid gekocht. Entsprechend dem Gehalt des Filtrates an reduzierender Substanz wird ein Teil des Kaliumferricyanids zu Kaliumferrocyanid reduziert. Das übrige Kaliumferricyanid wird nach Zusatz von Jodkalium und Stärke durch

Titration mit Thiosulfat bestimmt und aus dem gewonnenen Wert der Gehalt an reduzierender Substanz errechnet.

Der Harnzuckergehalt wurde täglich im 24-Stunden-Harn bestimmt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen folgen in Tabellenform. Der Blutzucker ist in den Tabellen, ebenso wie der Harnzucker als Ergebnis der Behandlung zu dem betreffenden Behandlungstag geschrieben, z. B. der Wert für 20. II. bedeutet den am 21. II. früh nüchtern gefundenen Blutzucker.

Fall 1.

Johann St., 18 Jahre.

Seit November 1926 leidet Patient an Diabetes. Er wurde außerhalb des Krankenhauses mit Diät und zeitweise mit Insulin behandelt. Wegen Unmöglichkeit einer sorgfältigen Behandlung zu Hause Aufnahme in die Klinik.

Bei einer Kost von 1838 Gesamtkalorien und 65 g Kohlehydraten hatte Patient einen Nüchternblutzucker von durchschnittlich 205 mg % und eine durchschnittliche Harnzuckermenge von 25 g. Nach der ersten Synthalinverabreichung sank der Nüchternblutzucker um 9 mg %, nach der zweiten hatte er wieder den Ausgangswert von 212 mg % erreicht, trotz erheblich reduzierter KH-Zufuhr. Nach dem dritten Tag, an dem kein Synthalin gegeben wurde, stellte sich eine weitgehende Senkung des Blutzuckerspiegels bis zu 171 mg % ein, die allerdings vielleicht z. T. durch die sehr geringe KH-Menge beeinflußt ist. Nach der nächsten Synthalinverabreichung hatte der Blutzuckerspiegel den hohen Wert von 215 mg %. Von nun an trat ein kontinuierliches Sinken des Blutzuckers ein, wobei am 12. Tag der Synthalinbehandlung sogar ein Wert von 100 mg % erreicht wurde. Dabei ist bemerkenswert, daß die Synthalinwirkung immer erst nach der zweiten Synthalingabe zum Ausdruck kam und daß der tiefste Wert nach dem synthalinfreien Tag auftrat. Vom 14. Tag an sind die Remissionen nicht mehr so stark wie am Anfang, der Blutzucker schwankt neun Tage lang zwischen 110 und 130 mg % und hat am Schluß der Beobachtungszeit den Wert von 102 mg %.

Der Harnzucker zeigt nach den ersten beiden Synthalingaben keine deutliche Abnahme, vom 4. Tag der Synthalintherapie an sinkt er kontinuierlich. Am 8. Tag sind nur noch Spuren nachweisbar, und vom 22. Tag an ist der Harnzucker völlig verschwunden.

Zu Beginn der Behandlung wurde das Synthalin schlecht vertragen, es traten starke Nebenerscheinungen auf, die manchmal

zu erheblicher Nahrungsbeschränkung führten. Gegen Ende der Behandlung waren keine Beschwerden mehr vorhanden.

Fall 2.

Bernhard G., 72 Jahre.

Leidet seit 4 Jahren an Diabetes, der mit besonders starker Abmagerung einherging. Große Harnzuckermengen wurde nie ausgeschieden. Die Behandlung war bis jetzt eine rein diätetische.

Bei einer Kost von 1775 Gesamtkalorien und 64 g KH hatte Patient einen Nüchternblutzucker von durchschnittlich 204 mg % und eine durchschnittliche Harnzuckermenge von 30—40 g.

Nach der ersten Synthalingabe sank der Blutzucker bis 174 mg %, stieg nach der zweiten wieder etwas an und sank nach dem 3. Tag, an dem ebenfalls Synthalin gegeben wurde, bis 162 mg %. Wegen der sehr starken Nebenerscheinungen mußte eine zweitägige Pause eintreten. Am ersten Tag der Pause sank der Blutzuckerspiegel noch um 5 mg %. Diese Senkung kann auch durch die Beschränkung der Kost verursacht sein. Am 2. Tag der Pause ging der Blutzuckerspiegel wieder erheblich in die Höhe. Der zweite Synthalinturnus hatte ein Sinken des Blutzuckers von 167 mg % bis zu 96 mg % zur Folge. Von hier an zeigte der Blutzuckerspiegel wieder eine leichte Tendenz zum Steigen; zum Schluß der Beobachtungszeit hatte er den Wert von 120 mg %, obwohl die Synthalindosen wesentlich verringert wurden.

Der Harnzucker sprach sehr gut auf Synthalin an. Schon am zweiten Tag war er fast verschwunden, zeigte dann noch einmal einen Anstieg bis zu 8 g. Vom 7. Tag an war kein Zucker im Harn mehr nachzuweisen.

Die Nebenerscheinungen waren in diesem Falle sehr heftig. Sie zwangen zweimal zum Einlegen einer zweitägigen Pause und einmal zu starker Nahrungseinschränkung. Auch auf Decholin trat keine Besserung ein.

Fall 3.

Therese F., 59 Jahre.

Schon von Jugend auf Neigung zum Dickwerden. Besonders seit dem Klimakterium starke Zunahme des Körpergewichts (90 kg). 1920 hartnäckiger, juckender, nässender Ausschlag an den äußeren Genitalien und an der Innenseite der Oberschenkel. Von da an auch Neigung zu Furunkeln. Ausschlag und Furunkel verschwanden nie völlig. Im Mai 1924 gesellten sich zu diesen Erscheinungen Mattigkeit und starker Durst. Nach Feststellung von Zucker im Harn wurde außerhalb des Krankenhauses eine Diätbehandlung durchgeführt, die jedoch ohne wesentlichen Erfolg blieb. Nach einer diätetischen Behandlung von Anfang Januar bis Mitte Februar 1925 in unserer Klinik konnte Patientin zucker- und acetonfrei entlassen werden. Pruritus an der Vulva

und in den Achselhöhlen bestand fort. Wegen Verschlimmerung der Beschwerden Wiederaufnahme am 30. März 1927.

Patientin hatte bei der Aufnahme ein Gewicht von 91 kg. Bei einer Kost von 1500 Gesamtkalorien und 63 g KH schied Patientin etwa 15 g Zucker im Harn aus. Nüchternblutzucker etwa 240 mg %. Schon nach der ersten Synthalingabe zeigte sich ein Sinken des Blutzuckerspiegels auf 214 mg %. Nach 3 Tagen betrug der Blutzuckerwert 194 mg %. Auf dieser Höhe blieb der Blutzuckerspiegel 8 Tage lang stehen, um dann plötzlich am 9. Tag auf 142 mg %, am 10. Tag auf 128 mg % zu sinken.

Der Harnzucker zeigte erst am 3. Tag eine deutliche Senkung, erreichte am 5. Tag den Nullpunkt und blieb von da an mit leichten Schwankungen auf Null.

Das Mittel wurde von der Patientin ohne jede Beschwerde vertragen. Am 19. April wurde die Patientin entlassen. Sie setzte zu Hause die Synthalinkur fort, mußte aber schon nach 8 Tagen wegen starker dyspeptischer Beschwerden das Synthalin weglassen.

Bei diesen drei Fällen ist unter Synthalinwirkung eine Senkung des Blutzuckerspiegels bis zur Norm oder doch bis nahe der Normgrenze zu erkennen. Bei Fall 1 zeigt das Synthalin eine lang anhaltende und kumulative Wirkung. Wir sehen z. B. im zweiten, dritten und vierten Synthalinturnus nach der ersten Synthalingabe noch keine Senkung des Blutzuckers, ja sogar meist ein erhebliches Ansteigen des Blutzuckerspiegels gegenüber dem Wert des vorhergehenden synthalinfreien Tages. Erst nach der zweiten Synthalingabe stellte sich ein leichtes Sinken ein, und nach dem dritten, synthalinfreien, Tag sehen wir den tiefsten Wert. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben Franks, der in vielen Fällen die Synthalinwirkung erst nach längerer Zeit eintreten sah. Dabei ist zuzugeben, daß vielleicht der meist am dritten Tag eingeschränkten KH-Zufuhr ein geringer Einfluß auf die Erniedrigung des Blutzuckerspiegels zukommt. Die Nebenerscheinungen zwangen nämlich an diesem Tage zu einer Beschränkung der Nahrungszufuhr. Wir betrachten sämtliche Verdauungsstörungen, die während der Versuchsperiode zu beobachten sind, als Quelle eines zahlenmäßig nicht faßbaren Irrtums, insofern ein diätetischer Faktor vorliegt, der mit der zu prüfenden Wirkung des Synthalins nichts zu tun hat. Wir verweisen deshalb an dieser und an den folgenden Stellen mit besonderem Nachdruck auf die dyspeptischen Nebenerscheinungen. In diesem Fall ist jedoch nicht anzunehmen, daß dieser Einfluß groß war. Wir haben nämlich gesehen, daß einmal trotz Beibehaltung der Diät eine Senkung des Blutzuckerspiegels eintrat und ein anderes Mal trotz stark reduzierter KH-Menge nach der zweiten Synthalingabe sich ein leichter Anstieg des Blutzuckerspiegels einstellte. Wir steigerten vom 19. Tag

an die KH-Zufuhr allmählich von 60—92 g, ohne deshalb einen Anstieg des Blut- oder Harnzuckers zu sehen. Daraus geht hervor, daß die Toleranz des Patienten sich wesentlich gebessert hat.

Bei Fall 2 ist besonders hervorzuheben, daß zum Schluß der Behandlungszeit der Blutzuckerspiegel sogar mit ganz geringen Synthalindosen auf niedriger Höhe gehalten werden konnte. In diesem Fall sehen wir, wie der definitive Abstieg des Blutzuckers erst 12 Tage später erfolgt als das Verschwinden des Harnzuckers.

Der Blutzuckerspiegel von Fall 3 zeigt ein ganz anderes Verhalten als bei den anderen Fällen. Wir finden hier kein allmähliches Absinken des Blutzuckerspiegels, sondern nach einer anfänglichen leichten Senkung bleibt der Blutzucker längere Zeit auf einer Höhe von 190—200 mg % stehen und fällt dann plötzlich bis zu 140—128 mg %. Auch in diesem Fall ist es uns gelungen, den Blutzucker eindeutig zu beeinflussen. Zwischen der Wirkung des Synthalins auf den Harnzucker und der auf den Blutzucker liegt aber auch hier ein Intervall von 12 Tagen.

Fall 4.

Ludwig R., 63 Jahre.

Seit 1920 an Diabetes erkrankt. 1923 stellte sich Schwarzfärbung einer Zehe ein, die ebenso wie die anderen diabetischen Beschwerden auf diätetische Behandlung hin schwand. Ende 1926 färbten sich beide großen Zehen blauschwarz, fühlten sich kalt an. Es wurde 4 % Zucker im Harn festgestellt.

Im Beginn unserer Behandlung schied Patient bei einer Kost von 2000 Gesamtkalorien und 89 g KH etwa 25 g Zucker durch den Harn aus. Nüchternblutzucker 186 mg %. Nach der ersten Synthalinverabreichung leichte Senkung des Blutzuckerspiegels, der jedoch am zweiten Tag wieder etwas über seinen Ausgangswert anstieg. Das Synthalin wurde nun abgesetzt und eine neue diätetische Einstellung vorgenommen. Bei der neuen Diät von 1900 Gesamtkalorien und 77 g KH betrug der Nüchternblutzucker 194 mg % und die Harnzuckerausscheidung 13 g. Die jetzt einsetzende Synthalintherapie hatte ein sofortiges Sinken des Nüchternblutzuckers auf 148 mg %, nach der zweiten Verabreichung auf 122 mg % zur Folge. Die Senkung setzte sich auch noch am 3., synthalinfreien, Tage bis zum Werte von 117 mg % fort. Nach dem 4. Tag, an dem wieder Synthalin gegeben wurde, erreichte der Blutzucker den normalen Wert von 101 mg %. Auf diesem niederen Werte hielt sich jedoch der Blutzuckerspiegel nicht, aber es war doch von da an über 11 Tage hin nach dem Synthalintage ein einwandfreies Sinken und nach den synthalinfreien Tagen ein deutliches Emporschnellen des Blutzuckers zu erkennen. Am

16. Tag der Synthalinbehandlung stieg der Blutzuckerspiegel auf 151 mg % und blieb von da an, abgesehen von leichten Schwankungen, auf dieser Höhe stehen.

Schon am 3. Tag der Synthalintherapie waren im Harn nur noch Spuren von Zucker nachzuweisen. Es traten vereinzelte Schwankungen bis zu 6 g auf, aber meistens waren nur Spuren vorhanden.

Patient vertrug das Synthalin gut, von anfänglichen ganz leichten dyspeptischen Beschwerden abgesehen.

Fall 5.

Sofie H., 66 Jahre.

Vor 5 Jahren ärztlicherseits Diabetes festgestellt. Seither machte Patientin mehrere Kuren in Karlsbad durch, ebenso auch zwei Insulinkuren. Eine ständige Besserung war nie erzielt worden.

Hier fehlt eine genaue Einstellung. Es ist nicht zu unterscheiden, wie weit die anfängliche Senkung des Blutzuckerspiegels auf die Diät oder das Synthalin zurückzuführen ist. Immerhin zeigte sich im zweiten Synthalinturnus nach vorherigem Anstieg in der Pause ein Sinken des Nüchternblutzuckers von 217 mg % bis 187 mg % und als Ausdruck einer Nachwirkung ein weiteres Sinken am nächsten synthalinfreien Tag auf 175 mg %. Der folgende synthalinfreie Tag hatte einen Anstieg bis 196 mg % zur Folge. Die Synthalingabe am nächsten Tag vermochte noch einmal den Blutzuckerspiegel bis 161 mg % zu senken. Von hier an trat keine wesentliche Senkung mehr ein. Der Blutzucker stieg sogar allmählich an, so daß am Schluß der Beobachtungszeit wieder Werte von 170 und 176 mg % erreicht wurden.

Völlige Zuckerfreiheit des Harns wurde nicht erreicht. In den ersten Tagen sahen wir eine deutliche Abnahme der Harnzuckermenge, aber während der ganzen Behandlungsdauer waren kleine Mengen bis zu 4 g vorhanden.

Die Nebenerscheinungen waren anfänglich so stark, daß manchmal zweitägige Pausen eingelegt werden mußten.

Fall 6.

Karl H., 50 Jahre.

Seit September 1926 an Diabetes erkrankt. Diät-Behandlung hatte keinen Erfolg. Im Dezember 1926 wurde Patient in unsere Klinik aufgenommen. Eine längere Zeit durchgeführte Synthalinbehandlung führte zu weitgehender Besserung, jedoch ohne daß völlige Aglykosurie erreicht wurde. In dieser Synthalinperiode hatte Patient starke dyspeptische Beschwerden. Ein Aufgeben der Synthalintherapie war aber deswegen nicht nötig.

Zum Zwecke einer erneuten Nachprüfung der Synthalinwirkung wurde das Synthalin einige Zeit abgesetzt und eine neue

diätetische Einstellung vorgenommen. In der Zeit der Einstellung hatte Patient eine durchschnittliche Harnzuckerausscheidung von 10 g und einen Nüchternblutzucker von durchschnittlich 195 mg % bei einer Kost von 1850 Gesamtkalorien und 68 g KH. Auf Synthalin sank der Blutzuckerspiegel sofort auf 148 mg %, blieb dann nach der folgenden Synthalingabe etwa auf gleicher Höhe stehen und schnellte dann nach dem 3., synthalinfreien, Tag wieder auf 200 mg % in die Höhe. Im weiteren Verlauf ist eine blutzuckersenkende Wirkung des Synthalins deutlich zu erkennen, doch erreichte der Blutzuckerspiegel nie wesentlich tiefere Werte als nach der ersten Synthalingabe. Vom 11. Tag der Behandlung an ist die Synthalinwirkung nicht mehr so angesprochen wie am Anfang. Der Blutzuckerspiegel erreicht Werte bis zu 180 mg %, schwankt aber dann meist zwischen 150 und 160 mg %.

Der Harnzucker geht gleich zu Beginn der Behandlung zurück, hält sich dann nahe dem Nullpunkt mit einigen Schwankungen bis zu 5 g. Vom 18. Tag an sind nur noch Spuren nachweisbar.

Dyspeptische Beschwerden waren vorhanden, aber sie waren nur geringfügig.

Fall 7.

Thomas D., 59 Jahre.

Seit Januar 1927 an Diabetes erkrankt. Eine Diätbehandlung zu Hause hatte keinen Erfolg.

Vor Beginn der Synthalinbehandlung hatte Patient einen Nüchternblutzucker von durchschnittlich 200 mg % und eine Harnzuckerausscheidung von 30—35 g pro Tag, bei einer Kost von 1770 Gesamtkalorien und 64 g KH. Auf die erste Synthalingabe stieg der Blutzucker, auf die zweite noch höher und hatte nach dem dritten Tag, an dem kein Synthalin gegeben wurde, den Wert von 240 mg % erreicht, also viel höher als der Ausgangswert. Durch die nächsten beiden Synthalinverabreichungen gelang es, den Blutzuckerspiegel bis etwas unter 200 mg % zu senken. Das Weglassen des Synthalins am nächsten Tag machte sich sofort durch starken Anstieg bemerkbar. Von nun an trat jedoch eine ganz allmähliche Senkung des Blutzuckerspiegels ein, die nach Ablauf von 22 Tagen zu einem Wert von 155 mg % führte.

Der Harnzucker ging anfänglich zurück, aber es kam immer wieder, besonders nach den synthalinfreien Tagen, zu Anstiegen bis zu 14 g. Völlige Aglykosurie wurde nicht erreicht.

Die manchmal recht beträchtlichen dyspeptischen Beschwerden sind für die Schwankungen in der Kostbemessung verantwortlich zu machen.

Bei den vorstehenden vier Fällen sehen wir während der Synthalinbehandlung eine deutliche Senkung des Blutzuckers, die

zwar nicht zu normalen Werten führte, aber doch durchschnittlich 50—60 mg % betrug.

Der Blutzuckerspiegel von Fall 4 zeigt ein ganz ähnliches Verhalten wie der von Fall 6. Wir finden anfänglich sehr gutes Ansprechen auf die einzelnen Synthalingaben. Bei Fall 4 erreicht der Blutzuckerspiegel einmal den Wert von 101 mg %. Später setzt ein allmähliches Steigen der Blutzuckerwerte ein, bis sie sich, besonders bei Fall 4, mit leichten Schwankungen auf ein Niveau von 150 mg % einstellen. Ein blutzuckersenkender Effekt, der jeweils auf eine Synthalingabe hin eintritt, ist hier nicht mehr zu erkennen. Die Einstellung auf ein fast gleichbleibendes Niveau ist wohl darauf zurückzuführen, daß infolge der lang anhaltenden Wirkung des Synthalins eine mehr gleichmäßige Verteilung der blutzuckersenkenden Wirkung einsetzt.

Bei Fall 5 ist die Möglichkeit eines Einflusses der Diät auf den Blutzuckerspiegel nicht auszuschließen. Es war hier nicht möglich, vor Beginn der Synthalinkur eine genaue diätetische Einstellung vorzunehmen. Ein Teil der Blutzuckererniedrigung ist wohl mit großer Wahrscheinlichkeit auf Kosten der Diät zu setzen. Wir glauben jedoch, eine Wirkung des Synthalins annehmen zu dürfen, besonders da bei gleichbleibender Diät nach dem 7. Tag der Synthalinkur bei Weglassen des Synthalins der Blutzuckerspiegel anstieg und nach der folgenden Synthalingabe wesentlich herunterging.

Zu Fall 7: Die Senkung des Blutzuckerspiegels zu Beginn der Untersuchungen ist wohl auf den Einfluß der Diät zurückzuführen. Nach der neuen diätetischen Einstellung ist im Verlauf von 22 Tagen ein Sinken des Blutzuckers um 45 mg % festzustellen. Der Anstieg des Blutzuckers an den ersten drei Tagen der Kur trotz hoher Synthalindosen ist bemerkenswert. Fieber war in diesen Tagen nicht vorhanden, ein Diätfehler ist bei der Zuverlässigkeit des Patienten nicht anzunehmen.

Fall 8.

Hugo H., 34 Jahre.

Seit 1918 an Diabetes erkrankt. Patient machte jährlich eine vierwöchentliche Diätkur durch, wodurch jedesmal Zuckerfreiheit erreicht wurde. Von Beginn des Diabetes an bestand eine starke Neigung zu Ketonurie. Mitte Dezember 1925 wurde Patient in die Klinik aufgenommen wegen seines Diabetes und einer aktiven Lungentuberkulose. Mit Insulin wurde wesentliche Besserung des Diabetes erreicht. Von Juni bis September 1926 war Patient in Sanatoriumsbehandlung. Danach führte er zu Hause die Insulinbehandlung weiter. Mitte November 1926 erneute Aufnahme Auch diesmal wurde Patient mit Insulin nahezu zuckerfrei. Das

Aceton verschwand nie vollständig. Um den Patienten neu diätetisch einzustellen, wurde das Insulin abgesetzt.

Bei einer Kost von 2070 Gesamtkalorien und 73 g KH schwankte der Blutzuckerspiegel zwischen 200 mg % und 210 mg %. Die Harnzuckerausscheidung betrug durchschnittlich 15 g. Auf die erste Synthalingabe von 50 mg stellte sich ein Sinken des Blutzuckers bis 177 mg % ein. Aber schon nach der nächsten Synthalingabe stieg der Blutzucker wieder an. Das Sinken des Blutzuckers am folgenden, synthalinfreien, Tag muß darauf bezogen werden, daß Patient wegen großer Übelkeit nur ganz wenig Nahrung nahm. Am nächsten Tag, an dem Patient wieder die übliche Nahrungsmenge zu sich nahm, stellte sich auch prompt eine beträchtliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels ein. Eine Dosis von 10 mg Synthalin am folgenden Tag vermochte noch einmal den Blutzucker erheblich herabzusetzen. Von jetzt an stellte sich — mit einer Ausnahme am 9. Tag der Synthalinbehandlung — ein kontinuierliches Steigen des Blutzuckerspiegels ein. Der Blutzucker erreichte Werte von 210 mg %, so daß wir zur Insulinbehandlung übergingen, die einen sofortigen Erfolg hatte.

Der Harnzucker sprach anfänglich gut auf Synthalin an, aber schon nach kurzer Zeit stieg er an bis zu Werten von 30 g. Dabei war auffallend, daß der höchste Harnzuckerwert einmal direkt paradox nach einem Synthalintag auftrat. Die Insulingabe hatte sofortiges Sinken des Harnzuckers zur Folge.

Die Nebenerscheinungen waren sehr heftig, führten einmal zu Erbrechen.

Fall 9.

Johann B., 68 Jahre.

Seit 1925 diabetische Beschwerden. Patient wurde deshalb diätetisch behandelt. Allmählich stellte sich ein Nachlassen der Sehkraft auf beiden Augen ein, es wurde an beiden Augen Katarakt festgestellt. Vor einer Staroperation sollte Patient zuckerfrei gemacht werden. Deshalb Aufnahme Anfang März 1927.

Bei einer Kost von 2130 Gesamtkalorien und 89 g KH hatte Patient einen Nüchternblutzucker von 220 mg % durchschnittlich; die Harnzuckermenge betrug etwas über 90 g. Es wurden nun ziemlich hohe Dosen Synthalin gegeben. Gleich nach der ersten Synthalinverabreichung sank der Blutzuckerspiegel auf 186 mg % und hielt sich auch nach den beiden folgenden Synthalintagen etwa auf dieser Höhe. Wegen starker Nebenerscheinungen mußte eine dreitägige Pause eingelegt werden. In dieser Pause stieg der Blutzuckerspiegel wieder bis zu 230 mg %. Neuerliche Synthalingaben hatten trotz gleichzeitiger starker Beschränkung der KH-Zufuhr keine Senkung des Blutzuckerspiegels zur Folge; es war sogar ein leichtes Ansteigen festzustellen. Das Sinken am

folgenden synthalinfreien Tag hatte wohl seine Ursache in der sehr geringen KH-Menge. Wegen starker Nebenerscheinungen, besonders profuser Diarrhoeen mußte die Synthalinbehandlung abgebrochen werden. Bei Gabe von 20 Einheiten Insulin sank der Nüchternblutzucker sofort auf 180 mg %.

Nach einiger Zeit wurde ein Versuch mit kombinierter Synthalin-Insulin-Therapie gemacht. Das Ergebnis zeigt keinerlei Überlegenheit dieser Kombination über die Behandlung mit Synthalin allein.

Fall 10.

Karl G., 22 Jahre.

In der Familie des Vaters des Patienten zwei Fälle von Zuckerkrankheit. Seit November 1923 hat Patient diabetische Beschwerden und war deshalb seit Februar 1924 in ärztlicher Behandlung. Wegen Unmöglichkeit einer einwandfreien Diätbehandlung zu Hause Aufnahme in die Klinik im Oktober 1924. Nach etwa einmonatiger Diätbehandlung konnte er zucker- und acetonfrei entlassen werden. Im Februar 1926 stellten sich im Anschluß an eine Lungenentzündung wieder die alten diabetischen Beschwerden ein. Patient war nun wieder fünf Monate in der Klinik. Eine Insulinbehandlung, bei der anfänglich 90, zum Schluß 60 Einheiten Insulin gegeben wurden, machte Patient zucker- und acetonfrei. Außerhalb des Krankenhauses führte Patient eine Selbstbehandlung mit Insulin durch. Auf ein Aussetzen des Insulins hin traten die alten Beschwerden wieder auf. Die Wiederaufnahme der Insulinbehandlung brachte kein völliges Verschwinden der Beschwerden. Deshalb erneute Aufnahme in die Klinik im Oktober 1926. Um Aglykosurie zu erzielen, mußten 90 Einheiten Insulin gegeben werden. Nach allmählichem Abbau des Insulins bis zu 60 Einheiten zeigte der Nüchternblutzucker Werte um 240 mg %, Harnzucker und Aceton waren bis auf leichte Schwankungen verschwunden. Es sollte nun die Synthalintherapie versucht werden.

Bei einer Kost von 1983 Gesamtkalorien und 79 g KH und bei Verabreichung von 30 Einheiten Insulin zeigte der Blutzuckerspiegel Schwankungen von 242—267 mg %. Der Harnzucker hatte in den letzten drei Tagen der Insulinbehandlung Werte von 2—7 g. Nach Einschaltung einer eintägigen Pause ohne jedes Mittel gingen wir zur reinen Synthalintherapie über. Die Dosis von 50 mg Synthalin hatte eine Senkung des Nüchternblutzuckers bis zu 218 mg % zur Folge. Es wurde also ein wesentlich tieferer Wert als bei der Insulintherapie erreicht. Auch nach der zweiten Synthalingabe blieb der Blutzuckerspiegel etwa auf gleicher Höhe, stieg aber nach dem folgenden synthalinfreien Tag wieder auf über 260 mg %, trotz der geringen Menge KH-Menge von 36 g. Von einer Fortführung der Synthalinbehandlung mußten wir ab-

sehen, da Patient von der Absetzung des Insulins an in eine steigende Ketonurie hineinkam, wobei Harnacetonwerte bis zu 36 g erreicht wurden. Auf Verabreichung von 60 Einheiten Insulin sank der Blutzucker auf 186 mg %. Dieser niedere Wert rührt jedoch sicher teilweise von der sehr starken Beschränkung der KH-Zufuhr her. Der folgende Anstieg des Blutzuckerspiegels bis 289 mg % hat wohl seine Ursache in einer Angina.

Da das Versagen des Synthalintherapie in diesem Falle vielleicht auf die plötzliche Einstellung der Insulinzufuhr zurückgeführt werden konnte, wurde die Kombinationstherapie versucht. Es zeigte sich aber trotz Beibehaltung der gleichen Insulinmenge neben der Synthalingabe kein Vorteil gegenüber der reinen Insulinbehandlung.

Fall 11.

Viktoria Th., 26 Jahre.

Seit März 1926 an Diabetes erkrankt. Vom 29. Mai bis 10. Juli machte Patientin in unserer Klinik eine Insulinkur durch, nach der sie zuckerfrei entlassen wurde. Zu Hause blieb sie längere Zeit zuckerfrei, bis infolge von Diätvernachlässigung wieder diabetische Beschwerden auftraten. Deshalb kam Patientin Anfang September 1926 wieder in unsere Behandlung. Durch eine kurze Insulinkur wurde eine weitgehende Besserung erzielt. Eine Synthalinbehandlung wurde im Oktober 1926 versucht, mußte aber wieder aufgegeben werden, da Patientin wegen starker Nebenerscheinungen das Mittel verweigerte. Mit Insulin wurde dann Patientin fast völlig zuckerfrei. Das Insulin wurde nun eine zeitlang abgesetzt und eine neue Einstellung zur Prüfung des Synthalins vorgenommen.

Patientin hatte nun bei einer Kost von 1800 Gesamtkalorien und 76 g KH einen Nüchternblutzucker von durchschnittlich 230 mg %. Die Harnzuckermenge betrug durchschnittlich 50 g. Nach den ersten beiden Synthalintagen war ein leichtes Sinken des Blutzuckerspiegels zu bemerken. Von nun an war jedoch eine Synthalinwirkung nicht mehr nachzuweisen. Der Blutzuckerspiegel hielt sich einige Tage um 200 mg %, stieg dann trotz erheblicher Beschränkung der KH-Zufuhr allmählich an und erreichte schließlich Werte von 240 mg %. Wir kehrten nun wieder zur Insulintherapie zurück, die einen sofortigen Rückgang des Blutzuckers zur Folge hatte.

Der Harnzucker behielt zu Beginn der Synthalintherapie seinen Durchschnittswert von 50 g bei, später hielt er sich einige Tage auf der Höhe von 30 g und war am Ende der Synthalinbehandlung wieder bei 50 g angelangt. Die Insulintherapie führte sofort zu einer erheblichen Senkung des Harnzuckers, am 5. Tag waren nur noch Spuren von Zucker im Harn nachweisbar.

Es wurde nun der Versuch einer kombinierten Synthalin-Insulin-Behandlung gemacht. Der Blutzucker, der bei einer Dosis von 30 Einheiten Insulin auf 182 mg % stand, erfuhr nach Zugabe von 10 mg Synthalin eine Senkung bis zu 163 mg %, nach dem folgenden Tag bei gleicher Medikation bis zu 158 mg %. Dann stellte sich trotz einer Dosis von 30 mg Synthalin ein Anstieg bis zu 180 mg % ein. Wir bauten nun das Insulin stufenweise ab und fanden bei einer Dosierung von 30 mg Synthalin und 20 Einheiten Insulin einen Blutzuckerwert von 148 mg %. Der Blutzuckerspiegel sank nun ganz allmählich bei Beibehaltung von 30 mg Synthalin und langsamem Abbau des Insulins. Schließlich bekamen wir bei einer Dosierung von 30 mg Synthalin und 5 Einheiten Insulin einen Blutzuckerwert von 130 mg %. Wir ließen nun das Insulin ganz weg. Schon nach zwei Tagen reiner Synthalinmedikation stellten sich heftige Nebenerscheinungen ein, die sich am 5. Tag so verstärkten, daß Patientin das Synthalin ablehnte. Wir mußten wieder zum Insulin übergehen. Jeder weitere Versuch, Synthalin zu geben, scheiterte am Auftreten von Übelkeit und Erbrechen.

Der Harnzucker war in der Zeit der kombinierten Synthalin-Insulintherapie bis auf Spuren verschwunden.

Bei Fall 8 und 11 erreichte der Blutzuckerspiegel nach anfänglichem unwesentlichem Sinken nach 12 bzw. 13 Tagen wieder seinen Ausgangswert und überstieg ihn dann bei Fall 11 im Lauf der nächsten Tage noch um 10 mg %. Bei beiden Fällen muß berücksichtigt werden, daß sie vorher lange Zeit unter Insulinbehandlung gestanden haben. Auch andere Autoren fanden bei insulinvorbehandelten Fällen ein Versagen der reinen Synthalintherapie.

Die letzte Periode bei Fall 11 gibt vielleicht einen Hinweis, daß es in Fällen, bei denen die ausschließliche Synthalinbehandlung keinen Erfolg zeigt, gelingen kann, durch vorsichtige Kombination von Synthalin und Insulin eine Insulinersparnis zu erzielen. Ähnliche Anregungen liegen von der Seite der Entdecker des Synthalins bereits vor.

Bei Fall 9 finden wir nach Synthalingabe eine deutliche Senkung des Blutzuckers, aber die Nebenerscheinungen waren so stark, daß die Synthalinbehandlung aufgegeben werden mußte. Die Synthalintherapie ist also hier an dem Auftreten der Nebenerscheinungen gescheitert.

Bei Fall 10 zeigt der Blutzuckerspiegel ein deutliches Sinken auf Synthalin hin, er erreicht sogar erheblich geringere Werte als bei der vorausgegangenen Insulintherapie. Jedoch mußten wir schon nach drei Tagen das Synthalin wieder absetzen, da Patient allzusehr in die Ketonurie hineinkam. Man kann also hier trotz einer unverkennbaren hypoglykämisierenden Wirkung des Synthalins

mit vollem Recht von einem Versagen der reinen Synthalintherapie sprechen.

Bei der Beurteilung des Synthalins dürfen als praktisch sehr wichtig die Nebenerscheinungen nicht unbeachtet bleiben. Das Guanidin hat, wie Frank, Nothmann und Wagner in ihrer ersten Veröffentlichung angeben, außer der Erzeugung einer allgemeinen Krampfbereitschaft des Organismus noch eine andere Nebenwirkung, die sich bei der Katze in Mattigkeit, Freßunlust und Neigung zum Erbrechen äußert. Diese Nebenwirkung ist auch beim Synthalin vorhanden. Sie äußert sich beim Menschen in einer ganzen Reihe von Symptomen: Allgemeines Unlustgefühl, Mattigkeit, Müdigkeit, Druckgefühl in der Magengegend, Kopfschmerzen, Leibschmerzen, Nausea, Brechreiz, der oft zu Erbrechen führt, Durchfall. Zur Vermeidung dieser unangenehmen Nebenerscheinungen wurde von Frank, Nothmann und Wagner ein Schema für die Synthalinbehandlung angegeben, das jeweils nach zwei Tagen Synthalinmedikation eine Pause von 24 bzw. 36 Stunden vorsieht. Trotz Anwendung dieses Schemas gibt es nach Ansicht der meisten Autoren ziemlich häufig Fälle, in denen wegen allzu starker Nebenerscheinungen das Synthalin abgesetzt werden muß.

Nach Frank, Nothmann und Wagner sind die Nebenerscheinungen durch eine zentrale Störung bedingt, da bei Ausschaltung der Möglichkeit einer direkten Einwirkung auf die Magenschleimhaut durch intramuskuläre Injektion des Synthalins die Erscheinungen in demselben Ausmaße auftreten. Nach Beobachtungen von Adler ist es möglich, daß den Nebenerscheinungen eine Leberschädigung zugrunde liegt. Adler fand in Fällen mit starken Magen-Darm-Störungen oft eine sehr reichliche Urobilinogenausscheidung im Harn. Auch in Fällen, die keine Nebenerscheinungen zeigen, fand er die Urobilinogenmengen im Harn meist leicht vermehrt. In der Vermutung einer die Leberfunktion schädigenden Wirkung des Synthalins wurde Adler bestärkt durch das Auftreten eines akuten Ikterus in zwei unter Synthalinbehandlung stehenden Fällen. Die Annahme einer hepatotoxischen Wirkung des Synthalins führte zur Anwendung des Decholins. Adler gab das Decholin gleichzeitig mit dem Synthalin und sah in einer Reihe von Fällen gute Erfolge.

Staub konnte die hepatotoxische Wirkung des Synthalins bestätigen. Er konnte in Leberpräparaten von synthalinvergifteten Kaninchen einwandfreie Degenerationserscheinungen feststellen.

Trotz vorsichtiger Dosierung des Synthalins und trotz guter Erfolge mit Decholin und auch mit dem von Strauß vorgeschlagenen Monobromcampfer bilden die Nebenwirkungen immer noch einen sehr wesentlichen Faktor für den Erfolg der Synthalintherapie.

Ueberblickt man die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so ist vor allem auffallend, wie verschieden das Synthalin in den einzelnen Fällen wirkt. Wir sehen einerseits Fälle, in denen es gelang, durch Synthalin den Blutzuckerspiegel bis nahe der Norm zu senken, andererseits Fälle, bei denen die Synthalintherapie ohne Erfolg blieb. Es liegt nahe, zur Erklärung dieser Verschiedenartigkeit der Wirkung die Schwere der Krankheitsfälle heranzuziehen in dem Sinne, dass mit zunehmender Schwere der Krankheit die Wirksamkeit des Synthalins abnehmen würde. In der Tat müssen wir alle die Fälle, in denen nach den vorliegenden Untersuchungen das Synthalin versagte, der Kategorie der schweren und mittelschweren Fälle zurechnen. Dagegen sehen wir jedoch mittelschwere Fälle, bei denen die reine Synthalinbehandlung (Fall 1, 2 und 3) oder die kombinierte Synthalin-Insulin-Therapie (Fall 2) sehr gute Resultate ergab. Andererseits sehen wir auch manchmal in leichten Fällen (z. B. Fall 5) keinen grossen Erfolg der Synthalintherapie. Es ist wohl eine gewisse Abhängigkeit von der Schwere des einzelnen Krankheitsfalles vorhanden, aber alleinbestimmend für Erfolg und Versagen der Synthalintherapie kann dieser Faktor nicht sein. Das Versagen des Synthalins in vielen schweren und mittelschweren Fällen ist wohl nicht auf die Schwere des Krankheitsfalles an sich zurückzuführen, vielmehr scheint das Wesentliche dabei die Frage der Dosierung und damit der Nebenerscheinungen zu sein. Das Auftreten der Nebenerscheinungen ist weder an die Schwere der Krankheit, noch an Alter oder Geschlecht des Patienten gebunden. Die Reaktion des Organismus auf Synthalin ist individuell verschieden. Mit zunehmender Synthalinmenge wächst auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen. Sind wir daher in manchen Fällen gezwungen, zur Erreichung einer Blutzuckersenkung grössere oder sehr hohe Dosen Synthalin zu geben, so bekommen wir oft sehr starke Nebenerscheinungen, die eine Aufgabe der Synthalinmedikation verlangen. In diesen Fällen sind also die zu einem Erfolg der Therapie notwendigen Synthalindosen wegen des Auftretens der Nebenwirkungen nicht zu verabreichen. Gerade in den schweren und mittelschweren Fällen werden grössere Mengen Synthalin erforderlich sein, deshalb finden wir hier auch die meisten Versager.

Besondere Beachtung verdienen die Beziehungen zwischen Blut- und Harnzucker unter Synthalinwirkung. Die häufige Beobachtung, dass bei Synthalingabe der Harnzucker eine erheblichere und auch früher einsetzende Senkung erfuhr als der Blutzucker, hat zu der Vermutung geführt, dass es sich bei der Synthalinwirkung um eine nierendichtende Wirkung handle. In den meisten der hier beschriebenen Fälle ist zu beachten, dass der Harnzucker früher auf das Synthalin reagiert und auch relativ tiefere Werte erreicht als der Blutzucker. Man könnte hier also an eine wenigstens zum Teil bestehende nierendichtende Wirkung des Synthalins denken. Andererseits sehen wir jedoch Fälle, bei denen

die Einwirkung des Synthalins auf Blut- und Harnzucker ziemlich gleichzeitig und gleichartig erfolgt. Die Annahme einer Nierensperre reicht demnach sicher nicht zur Erklärung der Synthalinwirkung aus.

Das Synthalin besitzt demnach gewisse antidiabetische Eigenschaften. Wir glauben, dass die Bedeutung dieser Eigenschaften so lange nicht richtig eingeschätzt werden kann, bis es gelingt, die Nebenerscheinungen auf ein geringeres Mass zu reduzieren. Solange die Synthalinzufuhr mit Herabsetzung der Nahrungsmenge, d. h. Verringerung der Zufuhr durch Appetitlosigkeit oder verminderte Auswertung im Darm durch Durchfälle verbunden ist, kann eine Trennung der diätetischen Wirkung von der medikamentösen Beeinflussung der Zuckerkrankheit nicht sicher durchgeführt werden.

Nach Abschluss der vorliegenden Untersuchungen ist noch eine Reihe von Veröffentlichungen über Synthalin und das verbesserte Synthalin B erschienen. Besonders Staub und seine Mitarbeiter Küng und Jezler befassen sich eingehend mit dem Wirkungsmechanismus des Synthalins. Nach ihren Feststellungen beruht die blutzuckersenkende Wirkung des Synthalins auf einer Oxydationshemmung, die zu vermehrtem Auftreten von Milchsäure auf Kosten von Glykogen und Dextrose führt. Sie heben ausserdem die Giftwirkung des Synthalins hervor und betonen unter den verschiedenen toxischen Wirkungen vor allem die Giftwirkung auf die Leber, die zu Degeneration und Verfettung führt.

Ringer, Biloon, Harris und Landy vermissen die Sicherheit und Promptheit der Wirkung des Synthalins im Vergleich zum Insulin und erwähnen die Häufigkeit gastrischer Störungen bei Synthalingabe.

Graham und Linder geben Synthalin nur dann, wenn der Patient Insulin ablehnt; auch sie heben die Toxizität höherer Synthalindosen hervor.

Duncan berichtet über erfolgreiche Synthalinbehandlung in sieben Fällen.

In Tierversuchen konnte Simola die Toxizität des Synthalins nachweisen. Er fand bei den Tieren Appetitlosigkeit, Apathie und Dyspnoe; in den Lebern der Versuchstiere waren degenerative Veränderungen festzustellen.

Nach Münster ist die Synthalinbehandlung in geeigneten Fällen auch bei jugendlichen Diabetikern von Erfolg. Die Synthalinwirkung zeigt hier das gleiche Verhalten wie bei Erwachsenen.

Levent sieht als besonders geeignet für Synthalinbehandlung die mittelschweren Fälle an. Er rät zu besonderer Vorsicht bei der Synthalinbehandlung.

Kleeberg wies in Hundeversuchen die Giftwirkung des Synthalins besonders auf die Leber nach. Wegen dieser toxischen Nebenwirkungen rät er zur Vorsicht bei der Synthalinbehandlung.

Hirsch-Kauffmann empfiehlt das Synthalin für leichte Fälle von kindlichem Diabetes.

Eismayer berichtet über 68 synthalinbehandelte Fälle. Bei 40 Fällen war die Synthalinbehandlung erfolgreich. Er hält für die Synthalinbehandlung die Fälle am besten geeignet, die bei rein diätetischer Behandlung noch eine gewisse Menge Brot vertragen, und bei denen der Nüchternblutzucker bei Erreichung der Harntoleranzgrenze 100 mg% nicht wesentlich überschreitet. Bei neun von den beobachteten Fällen musste die Synthalinbehandlung wegen Magendarmstörungen abgebrochen werden.

Bertram lehnt besonders bei jugendlichen Diabetikern das Synthalin ab wegen der Gefahr einer Dauerschädigung.

Schittenhelm gibt kein Synthalin mehr wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen.

Curschmann hat den Eindruck, dass der Blutzucker durch das Synthalin nur wenig oder gar nicht beeinflusst wird.

Ueberblickt man zusammenfassend diese Veröffentlichungen, so ergibt sich, dass das Synthalin nur eine beschränkte Anwendung gefunden hat. Gerade die Autoren, die über Erfolge der Synthalinbehandlung berichten, empfehlen das Synthalin nur für leichte bis mittelschwere Fälle, die bei reiner Diätbehandlung noch eine gewisse Kohlehydrattoleranz besitzen. In den meisten Arbeiten werden die auch durch unsere Beobachtungen festgestellten unangenehmen Nebenwirkungen des Synthalins hervorgehoben, die oft zum Aufgeben der Synthalinmedikation zwangen. Einige Autoren lehnen wegen dieser Nebenerscheinungen und wegen der Gefahr einer Dauerschädigung das Synthalin ganz ab. Auch das verbesserte Synthalin B hat hierin keine wesentliche Aenderung gebracht. In den letzten Jahren sind keine Berichte mehr über das Synthalin erschienen. Daraus ist zu schliessen, dass das Synthalin, wenn überhaupt, dann nur noch selten angewandt wird.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Geheimrat von Müller für die gütige Unterstützung meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literatur

Bang: Der Blutzucker.

Hagedorn und Jensen: Biochem. Zeitschr. 135. Bd. 1923.

Frank, Nothmann und Wagner: Versammlung der Ges. D. Naturforscher und Aerzte, Düsseldorf 19./25. 9. 1926.

Dieselben: D. m. W. 1926 Nr. 46.

Dieselben: Klin. Wschr. 1926 Nr. 45.

Frank: Verh. der Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Berlin 13./16. 10. 1926.

Klemperer, Richter: Daselbst.

Grafe: Aerztl. Bezirksverein Würzburg. 16. 11. 1926 ref. M. m. W. 1927 Nr. 6.

Nothmann und Wagner: Therapie der Gegenwart. 1927 Nr. I.

Hirsch-Mamroth und Perlmann: D. m. W. 1927, Nr. 3.

Strauss: Med. Klin. 1927, Nr. 4.

Voit: Nürnberger med. Ges. u. Poliklinik 24. 2. 27. ref. M. m. W. 1927, Nr. 17.

Müller, Johannes: Daselbst.

Einecke: Verein f. inn. Med. und Kinderheilkunde Berlin 28. 2. 27. ref. D. m. W. 1927, Nr. 16.

Fischer: Fortschr. Ther. 1927, H. 3.

Curschmann: Naturforschende und med. Ges. Rostock 17. 2. 27. ref. M. m. W. 1927, Nr. 16.

Jansen und Baur: M. m. W. 1927, Nr. 11.

Adler: Klin. Wschr. 1927, Nr. 11.

Weicksel: Der praktische Arzt. 1927, Nr. 8.

Petschacher: Wien. klin. Wschr. 1927, Nr. 13.

Morawitz: M. m. W. 1927, Nr. 14.

Reinwein: Klin. wissensch. Abend im Luitpoldkrankenhaus Würzburg. 17. 2. 27. ref. M. m. W. 1927, Nr. 13.

Grunke: Therapie der Gegenwart. 1927, H. 3.

Mosler und Feuereisen: D. m. W. 1927, Nr. 16.

Nissel und Wiesen: Klin. Wschr. 1927, Nr. 16.

v. Falkenhausen: D. m. W. 1927, Nr. 18.

Priesel und Wagner: Klin. Wschr. 1927, Nr. 19.

Umber: D. m. W. 1927, Nr. 27.

Abraham: Med. Klin. 1927, Nr. 19.

Simola: Klin. Wschr. 1927, Nr. 40.

Staub: Z. klin. Med. 1928, 107. Bd.

Staub und Küng: Klin. Wschr. 1928. Nr. 29.
Levent: Gaz. Hôp. 1928, Juni.
Münster: Gyógyászat 1928, Nr. 23.
Graham und Linder: Quart. J. med. 1928 Juli.
Ringer, Biloon, Harris und Landy: Arch. int. Med. 1928, April.
Duncan: Americ. J. med. Sci. 1928.
Klein nnd Weiss: Endokrinol. 1928, 1. Bd.
Staub und Jezler: Z. klin Med. 1929, 113. Bd.
Kleeberg: Z. klin. Med. 1929, 113. Bd.
Hirsch-Kauffmann: Klin. Wschr. 1932, Nr. 35.
Eismayer: Klin. Wschr. 1932, Nr. 20.
Eismayer: 14. Tagung der Nordwestdeutschen Ges. für innere Medizin in Kiel. 10./11. 7. 1931. ref. Zbl. innere Med. 1932, 88. und 89. Bd.
Bertram: Daselbst.
Curschmann: Daselbst.
Schittenhelm: Daselbst.
Frank und Wagner: Würzb. Abh. 1932, H. 18.

Lebenslauf

Ich wurde am 29. Januar 1904 in Pforzheim geboren. Nach Ablegung der Reifeprüfung am Reuchlin-Gymnasium zu Pforzheim studierte ich Medizin in Heidelberg, Wien und München. Das medizinische Staatsexamen bestand ich zu Beginn des Wintersemesters 1927/28 in München. Nach meiner Bestallung (31. Dezember 1928) war ich an der II. medizinischen Klinik München als Volontärassistent und Hilfsassistent tätig. Wegen Erkrankung musste ich 1933 meine Stellung aufgeben.

Lothar Blau

Tabelle 1: Johann St. 18 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg.	Insulin in E.
2. 3.	197	1,6	15,0	Allgem. Kost			
3. 3.	—	2,4	32,4	49	1665		
4. 3.	—	4,5	86,4	60	1815		
5. 3.	198	2,8	26,6	65	1838		
6. 3	211	2,8	22,1	65	1838		
7. 3	202	2,5	29,5	65	1838	50	
8. 3.	212	1,7	14,6	40	1225	35	
9. 3.	171	2,8	27,7	40	1225		
10. 3.	215	1,5	21,6	59	1447	20	
11. 3.	197	1,3	14,7	59	1447	20	
12. 3	175	0,9	9,0	59	1447		
13. 3.	175	0,3	4,5	65	1723	30	
14. 3.	134	(+)		65	1723	40	
15 3.	111	0		56	1651		
16. 3.	140	0		56	1651	40	
17. 3.	122	(+)		56	1651	40	
18. 3	96	(+)		50	1603		
19. 3.	122	(+)		56	1651	40	
20. 3	106	0		56	1651	40	
21. 3.	109	(+)		50	1603		
22 3.	122	0		50	1603	20	
23. 3	117	(+)		59	1790	20	
24. 3	130	(+)		59	1790		
25. 3	123	0		64	1813	20	
26. 3.	111	0		64	1813	20	
27. 3.	119	(+)		72	1851		
28. 3.	102	0		72	1851	30	
29 3.	—	0		77	1874	20	
30. 3.	—	0		85	1911		
31. 3.	—	0		85	1911	20	
1. 4.	102	0		92	1949	20	

Tabelle 2: Bernhard H. 73 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal	Synth in mg.	Insulin in E.
20. 2.	197	6,1	144	Allgem. Kost			
21. 2.	225	5,2	59	74	1795		
22. 2.	204	3,4	34	74	1795		
23. 2.	202	3,5	39,9	74	1795		
24. 2.	206	2,9	29 5	74	1795		
25. 2	174	3,7	24,5	74	1795	40	
26. 2	189	0		74	1795	40	
27. 2.	162	0,5	2,5	74	1795	25	
28. 2	157	1,8	7,9	minimal			
1. 3.	176	0,5	4,1	74	1795		
2. 3.	154	0,4	3,4	74	1795	20	
3. 3.	107	0		74	1795	40	
4. 3	96	0		74	1795		
5. 3	100	0		74	1795	20	
6. 3.	106	0		74	1795	10	
7. 3.	119	0		74	1795		
8. 3.	111	0		74	1795		
9. 3	103	0		74	1795	20	
10. 3.	112	0		74	1795		
11. 3.	123	0		74	1795	10	

Tabelle 3: Therese F. 59 Jahre.

Datum	Blutzuck. in mg %	Harnzu k. in %	Harnzu k. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg	Insulin in E.
30. 3.	262	3,4	46 92	Allgem. Kost			
31. 3.	233	1,1	14,41	53	1332		
1. 4	241	0,9	14 85	63	1482		
2. 4.	236	0,5	11,00	63	1482		
3. 4.	214	0,9	12.96	63	1482	10	
4. 4.	199	0,6	12,00	63	1482	20	
5. 4.	194	3,3	5,34	63	1482		
6. 4.	194	0,2	2,96	63	1482	30	
7. 4.	196	(+)		63	1482	30	
8. 4.	193	0,2	3,20	63	1482		
9. 4.	195	0		63	1482	30	
10. 4.	201	(+)		63	1482	30	
11. 4.	196	0,2	2,40	63	1482		
12. 4.	191	0		63	1482	30	
13. 4.	142	0,1	1,51	63	1482	30	
14. 4.	128	0,1	1,13	63	1482		

Tabelle 4: Ludwig R. 63 Jahre.

Datum	Blutzuck. in mg %	Harnzuck. in %	Harnzuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg	Insulin in E.
23. 2.	213	4,4	73,48	Allgem. Kost			
24. 2.		3,3	48,18	89	1992		
25. 2.	186	1,7	24,99	89	1992		
26. 2.	165	0,9	13,05	89	1992	50	
27. 2.	191	0,4	7,56	89	1992	50	
28. 2.	173	0,4	5,80	89	1992		
1 3.	185	0,3	6,15	89	1992		
2. 3.	182	0,5	7,05	89	1992		
3. 3.	194	0,7	13,65	77	1996		
4. 3.	148	0,3	4,32	77	1996	50	
5. 3	122	0,1	1,74	leichte Mehlkost		50	
6. 3.	117	0		"	"		
7. 3	101	0		"	"	50	
8. 3.	117	(+)		"	"	30	
9. 3.	119	0,1	1,76	"	"		
10. 3.	127	(+)		55	1733	40	
11. 3.	114	(+)		77	1896	40	
12. 3.	135	(+)		77	1896		
13. 3.	119	0		77	1896	40	
14. 3.	138	(+)		77	1896	30	
15. 3.	151	(+)		77	1896		
16. 3.	136	0,1	1,90	77	1896	40	
17. 3.	123	(+)		77	1896	40	
18. 3.	134	0,1	1,47	77	1896		
19. 3.	151	0,4	5,76	77	1896	40	
20. 3.	147	0,1	1,92	77	1896	40	
21. 3.	152	(+)					
22. 3.	148	0,1	1,16	77	1896	40	
23. 3.	155	0,3	2,64	77	1896	40	
24. 3.	145	0,1	1,70	77	1896		
25. 3.	148	(+)		77	1896	40	

Tabelle 5: Sofie H. 66 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg	Insulin in E.
24. 2.	265	4,1	49,2	Allgem. Kost			
25. 2.		1,7	15,3	96	2124	20	
26. 2.	203	1,3	13,52	96	2124		
27. 2.	217	0,8	10,72	96	2124		
28. 2.	211	0,5	5,7	96	2124	40	
1. 3.	187	0,3	4,08	96	2124	40	
2. 3.	175	0,1	1,22	96	2124		
3. 3.	196	0,4	3,12	96	2124		
4. 3.	161	0,7	2,72	96	2124	40	
5. 3.	163	0,1	1,44	96	2124	20	
6. 3.				96	2124	20	
7. 3.	158			98	2192		
8. 3.	163	0,2	3,44	98	2192		
9. 3.	167	0,1	1,14	98	2192	20	
10. 3.	170	0,2	2,24	98	2192		
11. 3.	176	0,2	1,84	98	2192	20	
12. 3.				98	2192	10	

Tabelle 6: Karl H. 50 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg.	Insulin in E.
22. 2.	203	1,0	15,20	72	2304		
23. 2.	217	0,9	15,75	68	1843		
24. 2.	205	0,7	13,44	68	1843		
25. 2.	205	0,4	8,60	68	1843		
26. 2.	196	0,6	13,26	68	1843		
27. 2	183	0,6	9,60	68	1843		
28. 2.	195	0,4	7,60	68	1843		
1. 3.	182	0,3	7,62	68	1843		
2. 3.	195	0,5	6,60	68	1843		
3. 3.	192	0,8	14,00	68	1843		
4. 3	148	0,3	4,08	68	1843	50	
5. 3.	145	0,1	0,94	68	1843	50	
6. 3.	199	0,4	5,24	68	1843		
7. 3.	148	0,1	1,19	68	1843	50	
8. 3.	152	0,2	2,64	68	1843	30	
9. 3.	161	0,2	3,00	68	1843		
10. 3	136	0,1	1,87	68	1843	40	
11. 3.	154	(+)		68	1843	40	
12. 3	158	0,1	1,27	68	1843		
13. 3.	141	0,3	4,74	68	1843	40	
14. 3.	174	(+)		68	1843	40	
15. 3.	171	0,1	1,42	68	1843		
16. 3	179	0,2	3,30	68	1843	40	
17. 3	158	0,1	1,32	68	1843	40	
18. 3.	180	0,1	1,56	68	1843		
19. 3.	172	0,2	3,84	68	1843	40	
20. 3.	165	0,1	1,35	68	1843	40	
21. 3.	163	(+)		68	1843		
22. 3.	162	(+)		68	1843	50	
23. 3.	171	(+)		68	1843	50	
24. 3.	155	(+)		68	1843		
25. 3.	154	(+)		68	1843	50	
26. 3.	160	(+)		68	1843	50	
27. 3.	137	(+)		68	1843		
28. 3.		(+)		68	1843	50	
29. 3.		(+)		68	1843	50	
30. 3		(+)		68	1843		
31. 3.		(+)		68	1843	50	
1. 4.	156	0		68	1843		

Tabelle 7: Thomas D. 59 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg	Insulin in E.
9. 3.	237	6,0	87,60	Allgem. Kost			
10. 3.		4,4	75,68	89	1769		
11. 3.	244	2,6	60.10	89	1769		
12. 3.	206	3,3	47,85	89	1769		
13. 3.	203	2,7	43,20	89	1769	10	
14. 3.	199	2,9	65,25	99	1936		
15. 3.	198	2,0	34,00	64	1770		
16. 3.	198	1,7	31,10	64	1770		
17. 3.	205	1,2	21,48	64	1770	40	
18. 3.	226	1,2	14,76	64	1770	40	
19. 3.	240	0,6	10,44	52	1737		
20. 3.	224	0.3	4,68	58	1722	40	
21. 3.	192	0,4	5,72	64	1770	30	
22. 3.	229	0,3	5,49	52	1674		
23. 3.	180	0,2	3,40	52	1674	40	
24. 3.	204	0,2	3,80	64	1770	40	
25. 3.	205	0,4	8,08	64	1770		
26. 3.	200	0,2	4,06	64	1770	40	
27. 3.	196	0,3	5,52	64	1770	40	
28. 3.		0,6	14,40	64	1770		
29. 3.	188	0,4	6,80	64	1770	50	
30. 3.	196	0,2	3,96	64	1770	50	
31. 3.	203	0,6	11,28	64	1770		
1. 4.	196	0,2	3,08	64	1770	50	
2. 4.	166	0,1	1,38	64	1770	50	
3. 4.	188	0,3	7,05	64	1770		
4. 4.	189	0,2	2,86	64	1770	50	
5. 4.	175	0,1	1,46	64	1770	50	
6. 4.		(+)		56	1732		
7. 4.	155	(+)		56	1732	50	

Tabelle 8: Hugo H. 34 Jahre

Datum	Blutstick. in mg %	Harnstick. in %	Harnstick. in g	Kost		Medikation	
				KH	ges. Kal.	Symb. in mg	Insulin in E
18. 2.	236	0,8	8,40	94	2925		10
19. 2.		1,3	12,09	94	2925		10
20. 2.		0,2	1,34	94	2925		10
21. 2.		0,1	1,08	94	2925		10
22. 2.	155	(+)		94	2925		10
23. 2.	190	0,5	8,75	73	2067		
24. 2.	186	0,9	9,18	73	2067		
25. 2.	212	0,5	8,15	73	2067		
26. 2.	202	1,2	13,44	73	2067		
27. 2.	207	1,5	15,99	73	2067		
28. 2.	213	1,0	16,49	73	2067		
1. 3.	200	1,5	13,50	73	2067		
2. 3.	201	1,1	18,81	73	2067		
3. 3.	207	1,5	16,65	73	2067		
4. 3.	199	2,4	35,20	73	2067		
5. 3.	196	1,6	17,28	73	2067		
6. 3.	201	0,9	13,23	73	2067		
7. 3.	177	1,1	9,68	73	2067		
8. 3.	191	0,3	2,04	54	1217	50	
9. 3.	154	0,1	0,42	35	723	25	
10. 3.	186	(+)		73	2067		
11. 3.	158	0,4	2,40	73	2067		
12. 3.	180	0,5	5,10	73	2067	10	
13. 3.	182	0,6	7,62	73	2067	10	
14. 3.	205	1,6	19,68	73	2067	10	
15. 3.	184	2,1	29,19	73	2067		
16. 3.	198	0,7	5,67	67	1519	20	
17. 3.	198	1,3	15,99	67	1519	10	
18. 3.	203			73	1731		
19. 3.	207	1,2	6,48	73	1731	20	
20. 3.	208	2,2	29,70	73	1731	10	
21. 3.	211	2,7	16,74	73	1731		10
22. 3.	180	0,5	3,30	73	1731		20
23. 3.	173	0,3	2,46	73	1731		20
24. 3.		0,2	1,48	73	1731		20
1. 4.	186	(+)		73	1731		30

Tabelle 9: Johann B. 68 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg	Insulin in E.
12. 3.	230	7,1	198,80	89	2130		
13. 3.	213	5,2	96,20	89	2130		
14. 3.	222	4,3	92,45	89	2130		
15. 3.	186	4,9	60,76	89	2130	40	
16. 3.	186	4,8	64,32	89	2130	40	
17. 3.	182	4,7	59,69	89	2130	60	
18. 3.	201	4,3	86,43	63	2008		
19. 3.	230	4,2	45,36	58	1963		
20. 3.	224	3,6	42,84	58	1963		
21. 3.	226	3,2	52,48	58	1963	20	
22. 3.	236	3,7	39,22	58	1963	40	
23. 3.	214	4,4	40,00	52	1915		
24. 3.	165	3,0	21,30	51	1969		20
25. 3.		0,4	1,52	57	2017		60
26. 3.	183	0,3	3,75	57	2017		60
27. 3.	188	1,0	10,90	57	2017		60
28. 3.		1,1	15,18	57	2017		60
29. 3.	175	0,1	1,30	89	2153	20	1×40 1×20
30. 3.	121	1,4	15,40	7	2077	20	55
31. 3.	166	0,1	1,23	57	2017		50
1. 4.	210	0,4	3,92	57	2017	20	50
2. 4.	230	0,1	1,25	57	2017	40	40
3. 4.	210	0,4	2,52	57	2017		40
4. 4.	209	0,1	1,20	57	2017	30	40
5. 4.	190	0,6	7,02	57	2017	30	40
6. 4.		0,9	7,92	57	2017		60
7. 4		Spur		57	2017	20	40
8. 4.		1,2	13,96	57	2017	10	40
9. 4.		0,8	10,96	57	2017		40
10. 4.		0,4	8,28	57	2017	10	40

Tabelle 10: Karl G. 22 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal	Synth. in mg.	Insulin in E.
21. 2.	245	0,6	13,56	98	2072		50
22. 2.	288	1,9	33,82	98	2072		45
23. 2	288	1,8	25,56	79	1983		35
24. 2.	263	2,3	37,49	79	1983		30
25. 2.	267	2,0	19,60	79	1983		30
26. 2.	257	1,6	20,48	79	1983		30
27. 2	269	2,2	29,48	79	1983		30
28. 2.	267	0,4	6,60	79	1983		30
1. 3	242	0,5	3,70	79	1983		30
2. 3.	265	0,2	2,44	79	1983		30
3. 3.	247	3,8	112,48	79	1983		
4. 3.	218	3,8	110,58	79	1983	50	
5. 3	223	3,3	105,60	79	1983	50	
6. 3	263	1,8	59,99	36	1409		
7. 3.	186	1,2	12,96	39	162		60
8. 3.	231	(+)		50	897		60
9. 3.	289	0,1	0,66	79	1983		60
10. 3	268	2,8	47,96	79	1495		60
11. 3.	228	0,9	12,60	79	1983		60
25. 3.		0		99	2178		60
26. 3.		0		89	2261		60
27. 3.		(+)		89	2261		60
28. 3.		(+)		89	2261		60
29. 3.	251	1,4	37,80	126	2416	10	60
30. 3.	264	0,9	8,28	89	2028	10	60
31. 3.	244	1,1	12,98	89	2028		60
1. 4.	239	0,6	4,86	89	2028	20	60
2. 4.	238	0,3	2,70	89	2028	20	60
3. 4.	243	0,6	8,58	89	2028		60
4. 4.	235	0,7	6,65	89	2028		60
5. 4.		0,3	3,00	89	2028		60
6 4.		(+)		89	2028		60
7. 4.		0		89	2028		60

Tabelle 11: Viktoria Th. 30 Jahre.

Datum	Blut-zuck. in mg %	Harn-zuck. in %	Harn-zuck. in g	Kost		Medikation	
				KH	Ges. Kal.	Synth. in mg	Insulin in E.
22. 2.	209	0,4	7,70	76	1809		30
23. 2.	214	1,6	35,84	76	1809		
24. 2.	228	1,8	39,60	76	1809		
25. 2.	252	1,3	37,31	76	1809		
26. 2	224	1,4	21,00	76	1809		
27. 2.	255	2,0	57,60	76	1809		
28. 2	237	2,6	60,96	76	1809		
1. 3.	225	1,6	38,24	76	1809		
2. 3.	209	2,1	51,78	76	1809		
3. 3.	215	2,5	56,75	76	1809		
4. 3.	195	2,6	33,80	76	1809	20	
5. 3.	190	2,7	46,17	76	1809	40	
6. 3.	205	2,1	55,02	76	1809		
7. 3.	198	2,6	27,56	76	1809	40	
8. 3.	206	3,2	49,28	76	1809	20	
9. 3	199	3,2	52,80	76	1809		
10. 3	197	2,7	62,10	76	1809	20	
11. 3.	193	2,3	50,60	76	1809	20	
12. 3	204	1,6	48,00	66	1763		
13. 3.	192	1,2	22,20	52	1677	10	
14. 3.	207	1,3	28,86	52	1677		
15. 3.	209	1,3	35,23	52	1677		
16. 3.	233	1,8	32,94	52	1677	30	
17. 3.	227	1,2	30,00	52	1677	40	
18. 3.	216	1,9	30,02	52	1677		
19. 3.	228	1,5	28,20	52	1677	30	
20. 3.	242	1,6	34,24	52	1677	30	
21. 3.	242	1,8	39,24	52	1677		
22. 3.	220	2,6	37,70	52	1677	30	
23. 3.	242	1,7	39,61	52	1677	30	
24. 3.	245	0,8	18,00	52	1677		10
25. 3.	209	0,8	10,08	52	1677		20
26. 3.	175	0,2	2,80	52	1677		20
27. 3.		0,4	9,68	52	1677		20
28. 3.		(+)		52	1677		25
29. 3.	182	(+)		52	1677		30
30. 3.	163	0,2	4,20	52	1677	10	30
31. 3.	158	0,4	8,20	52	1677	10	30
1. 4.	163	0,3	6,06	52	1677		30
2. 4.	181	(+)		52	1677	30	30
3. 4.	178	(+)		52	1677	30	30
4. 4.		0		52	1677		30
5. 4.	166	0,1	2,36	52	1677	30	10
6. 4.	148	(+)		52	1677	30	20
7. 4	146	(+)		52	1677	30	20
8. 4	145	(+)		52	1677		20
9. 4.	144	0		52	1677	30	15
10. 4.	143	0,1	1,07	52	1677	30	15
11. 4.	136	0		52	1677		15
12. 4.	139	0,1	2,50	52	1677	30	10
13. 4.	130	0		52	1677	30	5
14. 4.	133	0		52	1677	30	5